



Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, kwiecień 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy	8
2 Metodyka	9
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	12
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania pierwotne)	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania pierwotne)	13
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	14
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	14
3.1.1 Opracowania pierwotne - randomizowane badania kliniczne	14
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	16
3.1.3 Opracowania wtórne	16
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	18
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	18
3.4 Ocena jakości informacji.....	20
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	21
4 Analiza wyników badań pierwotnych	22
4.1 Skuteczność leczenia	22
4.1.1 Przeżycie całkowite	22
4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby.....	23
4.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi	23
4.1.4 Czas trwania odpowiedzi	24
4.2 Profil bezpieczeństwa	24
4.3 Subanaliza przeżycia wolnego od progresji	25
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	27
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	27
5.1.2 VigAccess	28
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	30
7 Dyskusja i ograniczenia	31
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	31
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	32
7.2.1 Ograniczenia analizy	32
7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych	32

7.3	Siła dowodów	32
8	Wnioski	34
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych.....	35
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	35
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....	36
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	38
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	41
	Badania pierwotne	41
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	42
	Badania pierwotne	42
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	43
	clinicaltrials.gov	43
	clinicaltrialsregister.eu.....	43
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....	44
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	46
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	48
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	49
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań	50
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	51
Aneks 11.	Formularze ekstrakcji danych.....	53
Aneks 12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
Aneks 13.	Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	60
	Spis rysunków	62
	Spis tabel.....	63
	Bibliografia.....	65

Wykaz skrótów i akronimów

ADRReports	Europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych (ang. <i>European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	Brak danych
c.d.	Ciąg dalszy
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Kooperatywna Grupa Onkologów (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
FA	Końcowa analiza (ang. <i>final analysis</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IA	Pośrednia analiza (ang. <i>interim analysis</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MedDRA	Słownik Medyczny dla Regulowania Działalności (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MHRA	Brytyjska agencja ds. regulacji leków (ang. <i>Medicines & Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)

PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
QLQ-BR23	(ang. <i>Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire</i>)
QLQ-C30	(ang. <i>Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	Kryteria Oceny Odpowiedzi w Nowotworach Litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TGA	Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WOCBP	Kobiety w wieku rozrodczym (ang. <i>Women of childbearing potential</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 pełnotekstową publikację (Cortes 2020) opisującą randomizowane badanie oceniające pembrolizumab w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (KEYNOTE-355) oraz 1 abstrakt dotyczący tego badania, który opisano w celu poszerzenia analizy skuteczności (Cortes 2021a). Na etapie uzupełnień analizy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT dotyczące minimalnych wymagań, analizę uzupełniono o dane z publikacji Cortes 2022 dotyczącej badania KEYNOTE-355, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

W badaniu KEYNOTE-355 wzięło udział 847 pacjentów, których losowo przydzielono do leczenia pembrolizumabem z chemioterapią oraz placebo z chemioterapią w proporcji 2:1. Subpopulacja pacjentów z $CPS \geq 10$ liczyła 220 pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz 103 otrzymujących sama chemioterapię. Statystyki podano dla analizy pośredniej (IA2; 11 grudnia 2019) oraz analizy końcowej (FA; 15 czerwca 2021). **Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wykazał statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę OS w porównaniu z placebo z chemioterapią (FA; 23,0 vs. 16,1 miesiący; HR=0,73; 95% CI: 0,55-0,95; p=0,0185).** Wśród pacjentów z $CPS \geq 10$ mediana czasu PFS wyniosła 9,7 miesiąca w leczeniu pembrolizumabem z chemioterapią i 5,6 miesiąca w leczeniu placebo z chemioterapią (IA2; HR=0,65, 95% CI: 0,49-0,86; p=0,0012). Zdarzenia niepożądane mierzone były w ogólnej populacji pacjentów ITT z pozytywną ekspresją PD-L1 ($CPS \geq 1$ oraz $CPS \geq 10$; 562 pacjentów leczonych pembrolizumabem i chemioterapią oraz 281 leczonych placebo i chemioterapią). Bezpieczeństwo pembrolizumabu i chemioterapii jest porównywalne z bezpieczeństwem placebo i chemioterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu ≥ 3 w obu grupach wyniosła kolejno 68,1% oraz 66,9%, w tym 2 zgony (<1%) w grupie pembrolizumabu-chemioterapii i 0 zgonów w grupie placebo-chemioterapii. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej.

Wnioski

W kontekście wyników badania KEYNOTE-355, można wnioskować, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu potrójnie ujemnego

raka piersi. Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wykazał znaczącą poprawę w zakresie przeżycia ogólnego (**mediana OS wydłużona niemal o połowę; 23,0 vs. 16,1**) oraz przeżycia wolnego od progresji (**mediana PFS wydłużona niemal dwukrotnie; 9,7 vs. 5,6**) u pacjentów z przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi z CPS wynoszącym ≥ 10 . Analiza pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź, a także czasu trwania odpowiedzi. Odsetki zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz grupą samej chemioterapii.

Jest to pierwsza immunoterapia skierowana do pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, a wyniki świadczące o korzyściach jakie niesie ze sobą stosowanie leku Keytruda dowodzą, że finansowanie tej technologii pozwoliłoby odpowiedzieć na silną niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym obszarze.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Keytruda].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na paklitakselu lub skojarzeniu karboplatyny z gemcytabiną.
Komparator (C)	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z: paklitakselu lub docetakselu, karboplatyny z gemcytabiną kapecytabiny doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odsetek obiektywnych odpowiedzi,• czas trwania odpowiedzi,• wskaźnik kontroli choroby. Jakość życia Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• częstość występowania zdarzeń niepożądanych.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 07.04.2022.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na paklitakselu lub skojarzeniu karboplatyny z gemcytabiną.	Preparat Keytruda® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z <ul style="list-style-type: none"> • paklitakselu, • docetakselu, • karboplatyny z gemcytabiną, • kapecytabiny w przypadku raka nawrotowego. Lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z <ul style="list-style-type: none"> • doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii, • docetakselu, • paklitakselu w przypadku raka przerzutowego.	Chemioterapia skojarzona z innymi sposobami leczenia (np. z immunoterapią)
Punkty końcowe	Skuteczność: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby. Jakość życia. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)</p> <p>Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji).

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT).

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p-value oraz wartości NNTB.

Do wykonania analiz użyto arkusza Microsoft Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabeli oraz omówiono w tekście. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja *as treated*).

Do wykonania opracowania użyto arkusza Microsoft Excel 365.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne - randomizowane badania kliniczne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii pembrolizumabem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1054 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 10 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano pracy, idealnie spełniającej kryteria włączenia do badania, stąd do opracowania włączono 3 prace (dwie pełnotekstowe i jeden abstrakt[‡]), które opisywały 1 badanie RCT - badanie KEYNOTE-355:

- Cortes, J., et al. (2020). „Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial.”
- Cortes, J., et al. (2021). „LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC.”
- Cortes, J., et al. (2022). „Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.”

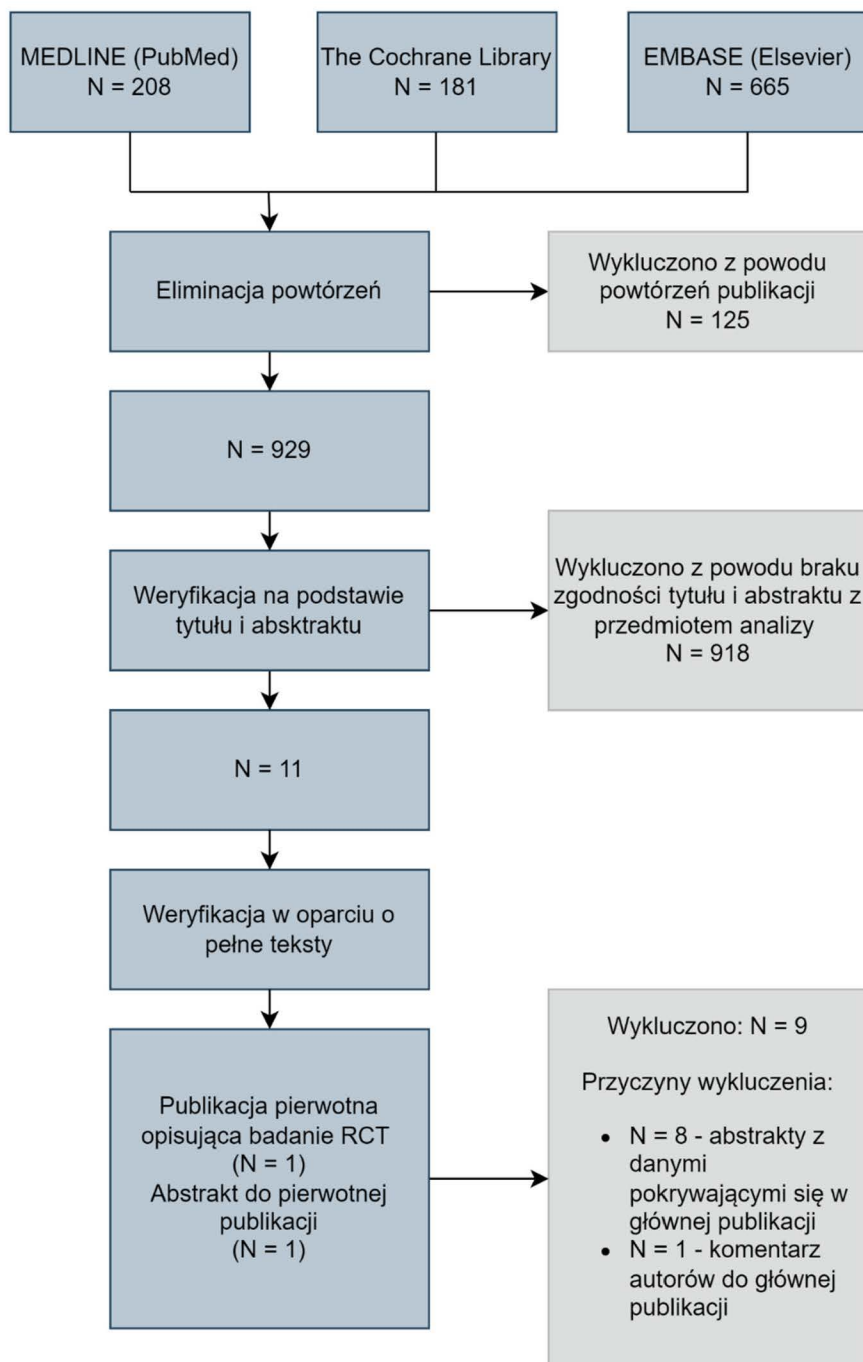
W badaniu KEYNOTE-355 większość pacjentów stosowała pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksemem bądź gemcytabiną + karboplatiną, a jednocześnie badanie to jest jedynym badaniem zidentyfikowanym w toku kwerendy, stąd zdecydowano o oparciu argumentacji klinicznej o to badanie.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, oraz rejestru Unii Europejskiej (clinicaltrialsregister.eu) przedstawiono w Aneksie 4.

[‡] Na etapie uzupełnianie analiz w odpowiedzi na pisma AOTMiT dt. wymagań minimalnych dane z abstraktu zastąpiono przez dane z publikacji opublikowanej po dacie złożenia wniosku - publikacja Cortes 2022 - praca ta uzupełnia wyniki przedstawione w abstrakcie Cortes, J., et al. (2021)

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

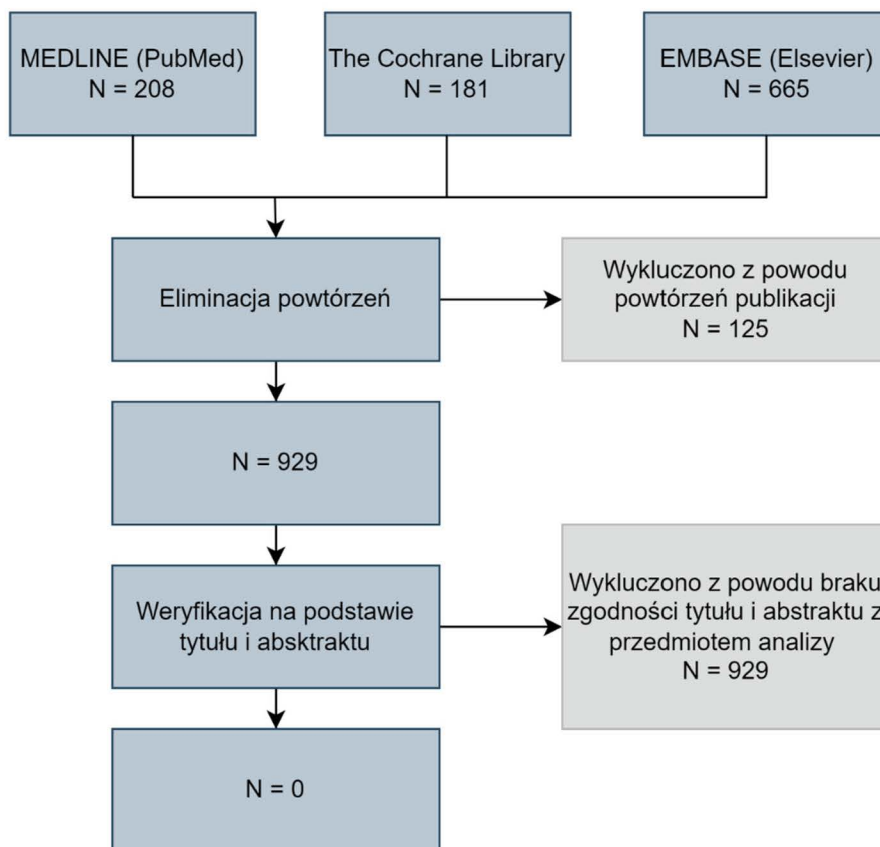
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1054 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 1054 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Po weryfikacji

zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

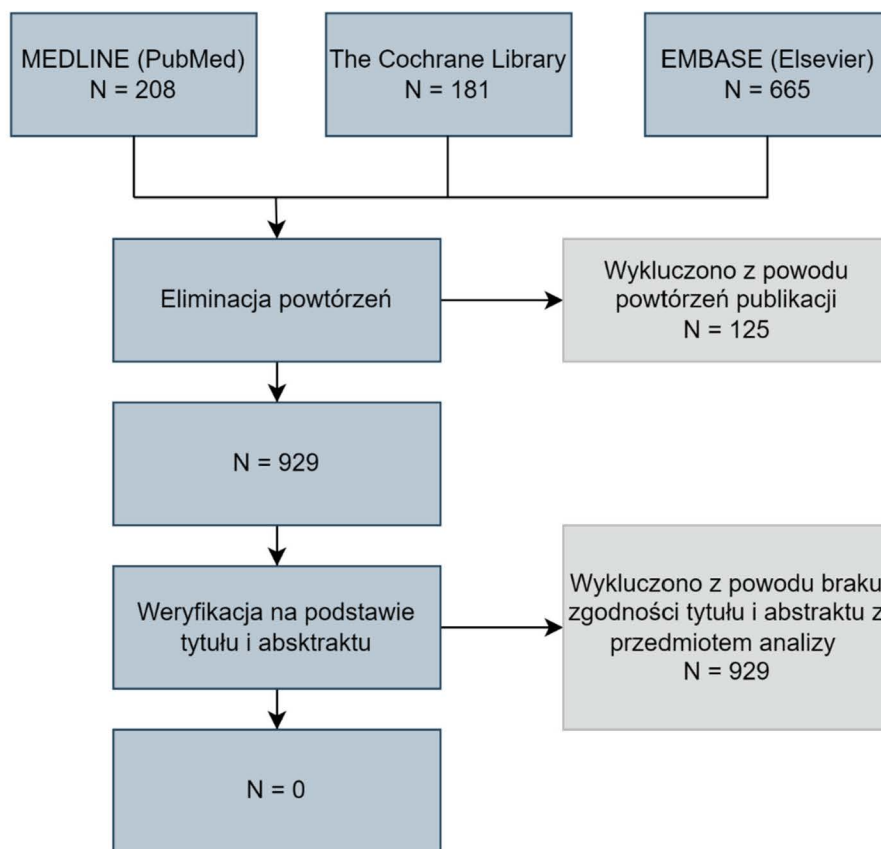
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1.

nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Diagram przedstawiający proces selekcji prac wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na

Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią oceniano w badaniu KEYNOTE-355, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby wśród pacjentów z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci m.in. z aktywną chorobą autoimmunologiczną czy chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego.

Randomizację stratyfikowano na podstawie typu chemioterapii w trakcie badania (taksany, gemcytabina-karboplatyna), ekspresji PD-L1 ($CPS \geq 1$ lub < 1) oraz poprzednim leczeniu tym samym typem chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej (tak lub nie).

Badanie wykonano w dwóch częściach. W pierwszej części (jeden kurs terapii) pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z jedną z trzech opcji chemioterapii:
 - nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu,
 - paklitaksel w dawce 90 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu,
 - gemcytabina w dawce 1000 mg/m² z karboplatyną AUC2 w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

W drugiej części pacjenci otrzymywali pembrolizumab + chemioterapię (typ chemioterapii wybierali badacze^s) lub placebo + chemioterapię (pacjentów randomizowano w stosunku 2:1), do momentu przyjęcia 35 cykli (dotyczy tylko pembrolizumabu lub placebo; chemioterapia była kontynuowana wedle decyzji badacza) lub dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności czy progresja choroby.

^s Opis chemioterapii -> patrz tabela 31

Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą obrazowania co 8 tygodni, do 24. tygodnia, a następnie co 9 tygodni podczas pierwszego roku i co 12 tygodni w kolejnych latach na podstawie kryteriów RECIST wersji 1.1.

Tab. 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Cortes 2020 KEYNOTE-355</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie</p> <p>Interwencja Pembrolizumab + chemioterapia</p> <p>Komparator Placebo + chemioterapia</p> <p>Czas obserwacji Badanie aktywne</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Dorośli powyżej 18 r.ż.</p> <p>Potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi zdefiniowany wg ASCO/CAP.</p> <p>Ukończone leczenie raka piersi w stadium I-III, jeśli było wskazane i minęło ≥ 6 miesięcy pomiędzy zakończeniem leczenia z zamiarem wyleczenia (np. data pierwotnej operacji guza piersi lub data podania ostatniej chemioterapii adiuwantowej) a pierwszym udokumentowanym miejscowym lub odległym nawrotem choroby.</p> <p>Leczenie (neo)adiuwantową antracykliną, jeśli pacjent otrzymał leczenie systemowe w warunkach (neo)adiuwantowych, chyba że antracyklina była przeciwwskazana lub nie została uznana za najlepszą opcję leczenia pacjenta w opinii lekarza prowadzącego.</p> <p>Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa wg kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>Potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi oraz ekspresja PD-L1 za pomocą badania immunohistochemicznego z próbki guza z lokalnie nawracającego nieoperacyjnego lub przerzutowego.</p> <p>Stan sprawności pacjenta 0 lub 1 według skali ECOG w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni od randomizacji.</p> <p>Odpowiednia czynność narządów w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Leczenie badanym lekiem w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.</p> <p>Poprzednia terapia skierowana przeciw PD-1, PD-L1, PD-L2 lub przeciw innemu receptorowi limfocytów T.</p> <p>Brak powrotu do zdrowia po zdarzeniach niepożądanych spowodowanych wcześniej stosowaną terapią.</p> <p>Neuropatia w stopniu ≥ 2.</p> <p>Czynna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat.</p> <p>Rozpoznanie niedoboru odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatniego tygodnia.</p> <p>Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Historia niezakaźnego zapalenia płuc wymagająca glikokortykosteroidów lub trwające zapalenie płuc.</p> <p>Wirus niedoboru odporności.</p> <p>Śródmiąższowa choroba płuc.</p> <p>Gruźlica.</p> <p>Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C.</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy do randomizacji.</p> <p>Jakakolwiek aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Liczba pacjentów ogólnie N=847 (ITT)</p>	<p>Pierwszorzędowy OS PFS</p> <p>Pozostałe ORR DOR DCR AE QLQ-C30 QLQ-BR23</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Interwencja: n=566 Komparator: n=281 Liczba pacjentów CPS\geq10 N=323 (ITT) Interwencja: n=220 Komparator: n=103	

OS - przeżycie ogólne (ang. overall survival), PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), ORR - odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate), DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), QLQ-C30 - Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, QLQ-BR23 - Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badanie RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono pięć punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*);
- długość trwania odpowiedzi (DOR, ang. *duration of response*);
- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*).

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Badanie KEYNOTE-355 porównujące działanie pembrolizumabu i chemioterapii (pembro+chemo) oraz placebo i chemioterapii (pbo+chemo) oceniono jako:

- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie OS,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie PFS,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie ORR,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie DOR,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie AE.

Podsumowując, wyniki wszystkich punktów końcowych cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Badanie nadzorował zewnętrzny, niezależny komitet monitorujący dane oraz okresowo oceniał skuteczność i bezpieczeństwo we wcześniej określonych analizach pośrednich.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniu włączonym do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka piersi (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Keytruda®]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu, na którym oparto analizę, są przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Drugorzędowe punkty końcowe stanowią odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa (ORR, ang. *objective response rate*), długość trwania odpowiedzi (DOR, ang. *duration of response*) oraz zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*).

Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, z tego względu problem heterogeniczności nie jest w tym przypadku obecny. Populacja w badaniu włączonym do analizy odpowiada populacji wnioskowanej, a badanie, przeprowadzone na licznej próbie (N = 847) oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w skali RoB-2 wg Cochrane.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz placebo z chemioterapią. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Punkty końcowe w badaniu KEYNOTE-355 odnosiły się do 3 populacji: CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ogólnej ITT. Biorąc pod uwagę populację określoną we wniosku zleceńodawcy, analizie poddano punkty końcowe dotyczące skuteczności tylko z populacji CPS \geq 10, natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono ogólną populację ITT, ponieważ tylko takie wyniki zostały opublikowane w badaniu pierwotnym.

Wszystkie wyniki pochodzą z końcowej analizy danych (15 czerwca 2021, mediana czasu obserwacji 44,1 miesiąca).

Punkty końcowe PFS, ORR oraz DOR oceniane były według kryteriów RECIST 1.1.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*);
- czas trwania choroby (DOR, ang. *duration of response*).

4.1.1 Przeżycie całkowite

W zakresie odsetka pacjentów CPS \geq 10 osiągających całkowite przeżycie w końcowej analizie danych, odnotowano wyniki świadczące na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (mediana OS=23,0 miesięcy; 95% CI: 19,0-26,3) w odniesieniu do placebo z chemioterapią (mediana OS=16,1 miesięcy; 95% CI: 12,6-18,8). W tym miejscu należy zauważyć, że **mediana OS w grupie pembrolizumabu i chemioterapii jest niemal o połowę większa od mediany OS dla samej chemioterapii**. HR dla populacji CPS \geq 10 wynosi 0,73 (95% CI: 0,55-0,95; p=0,0185), co oznacza że ryzyko zgonu w grupie otrzymującej pembrolizumab i chemioterapię jest o 27% mniejsze w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i chemioterapię.

Wyniki przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6 Odsetek pacjentów osiągających całkowite przeżycie w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.

Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10	220	23,0	19,0; 26,3	103	16,1	12,6; 18,8	0,73 (0,55; 0,95)	0,0185

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - ryzyko względne (ang. hazard ratio); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); ChT - chemioterapia.

4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

W zakresie odsetka pacjentów CPS \geq 10 osiągających przeżycie wolne od progresji w końcowej analizie danych, odnotowano wyniki świadczące na korzyść **grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią** (mediana PFS=9,7 miesiący; 95% CI: 7,6-11,3) w odniesieniu do placebo z chemioterapią (mediana PFS=5,6 miesiący; 95% CI: 5,3-7,5), gdyż dla **pierwszej grupy pacjentów zanotowano niemal dwukrotnie większą medianę PFS**. HR dla populacji CPS \geq 10 wynosi 0,66 (95%CI: 0,50-0,88; p=0,0018), co oznacza że ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej pembrolizumab i chemioterapię jest mniejsze o 34% w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i chemioterapię.

Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.

Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10	220	9,7	7,6; 11,3*	103	5,6	5,3; 7,5*	0,66 (0,50; 0,88)	0,0018*

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - ryzyko względne (ang. hazard ratio); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); ChT - chemioterapia.

*dane z abstraktu Cortes 2021a

4.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi

W zakresie odsetka pacjentów CPS \geq 10, u których wystąpiła odpowiedź w końcowej analizie danych, odnotowano wyniki świadczące na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab z chemioterapią (ORR=52,7%; 95% CI: 45,9-59,5) w odniesieniu do placebo z chemioterapią (ORR=40,8%; 95% CI: 31,2-50,9). Poprawa ORR wykazywała istotną statystycznie różnicę wynoszącą 12,1% (95% CI: 0,4 - 23,4; p=0,0213).

Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.

Populacja	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10	116/220 (52,7%)	42/103 (40,8%)	1,62 (1,01; 2,06)	0,0460	11,95 (0,39; 23,51)	0,0427	8,37 (4,25; 254,93)

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); ChT - chemioterapia.

4.1.4 Czas trwania odpowiedzi

W zakresie czasu trwania odpowiedzi, ocenianego wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w końcowej analizie danych, odnotowano wyniki świadczące na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab z chemioterapią (mediana DOR=12,8 miesięcy; 95% CI: 1,6; 45,9) w odniesieniu do samej chemioterapii (mediana DOR=7,3 miesięcy; 95% CI: 1,5; 46,6).

Tab. 9. Czas trwania odpowiedzi w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.

Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT		
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI
Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10	220	12,8	1,6+; 45,9+	103	7,3	1,5; 46,6+

PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); ChT - chemioterapia.

„+” oznacza, że do czasu ostatniej oceny choroby nie zanotowano postępu choroby

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z chemioterapią i placebo z chemioterapią. W przedstawionych wynikach uwzględniono stopień nasilenia, z jakim występowały poszczególne zdarzenia niepożądane (zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.). Zdarzenia niepożądane monitorowano przez całe badanie i przez 30 dni po przerwaniu leczenia (90 dni w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych). Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zostały ustanowione na podstawie wstępnie zdefiniowanej listy terminów Słownika Medycznego dla Regulowania Działalności (MedDRA).

Zdarzenia niepożądane były mierzone w ogólnej populacji ITT, tj. u 847 pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach eksperymentalnej i kontrolnej były anemia (49,1% vs. 45,9%), neutropenia (41,1% vs. 38,1%) oraz mdłości (39,3% vs. 41,3%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do zgonu dwóch (2/562; 0,36%) pacjentów w grupie pembrolizumabu z chemioterapią (jeden z powodu ostrego uszkodzenia nerek, drugi z powodu zapalenia płuc).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym w grupach eksperymentalnej i kontrolnej była niedoczynność tarczycy (15,8% vs. 3,2%). Jedynym zdarzeniem niepożądanym o nasileniu w stopniu wyższym niż 3 była silna reakcja skórna, która wystąpiła u 10/562 pacjentów (1,8%) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią.

Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Bezpieczeństwo terapii.

	Pembrolizumab + ChT n/N (%)		Placebo + ChT n/N (%)	
	Każdy stopień	Stopień ≥ 3	Każdy stopień	Stopień ≥ 3
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Wszystkie	541/562 (96,3%)	383/562 (68,1%)	267/281 (95,0%)	188/281 (66,9%)
Anemia	276/562 (49,1%)	93/562 (16,5%)	129/281 (45,9%)	41/281 (14,6%)
Neutropenia	231/562 (41,1%)	167/562 (29,7%)	107/281 (38,1%)	84/281 (29,9%)
Mdłości	221/562 (39,3%)	9/562 (1,6%)	116/281 (41,3%)	4/281 (1,4%)
Łysienie	186/562 (33,1%)	5/562 (0,9%)	94/281 (33,5%)	3/281 (1,1%)
Zmęczenie	161/562 (28,6%)	16/562 (2,8%)	84/281 (29,9%)	7/281 (2,5%)
Spadek liczby neutrofilii	126/562 (22,4%)	98/562 (17,4%)	74/281 (26,3%)	57/281 (20,3%)
Wzrost ALT	115/562 (20,5%)	34/562 (6,0%)	46/281 (16,4%)	13/281 (4,6%)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym				
Wszystkie	149/562 (26,5%)	30/562 (5,3%)	18/281 (6,4%)	0/281 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	89/562 (15,8%)	2/562 (0,4%)	9/281 (3,2%)	0/281 (0,0%)
Nadczynność tarczycy	24/562 (4,3%)	1/562 (0,2%)	3/281 (1,1%)	0/281 (0,0%)
Zapalenie płuc	14/562 (2,5%)	6/562 (1,1%)	0/281 (0,0%)	0/281 (0,0%)
Zapalenie jelita grubego	10/562 (1,8%)	2/562 (0,4%)	4/281 (1,4%)	0/281 (0,0%)
Silne reakcje skórne	10/562 (1,8%)	10/562 (1,8%)	1/281 (0,4%)	0/281 (0,0%)

4.3 Subanaliza przeżycia wolnego od progresji

Subanalizę wykonano w analizie pośredniej wyników, tj. 11 grudnia 2019 roku. Przedstawiono współczynniki ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla progresji lub śmierci w poszczególnych podgrupach oraz dla populacji całkowitej, obejmującej wszystkie te podgrupy. Wyniki dla większości podgrup są spójne i świadczą o wyższości pembrolizumabu i chemioterapii nad samą chemioterapią. Wyjątkiem jest parametr okresu wolnego od choroby <12 miesięcy, dla którego HR wynosi 1,00. Natomiast wynik ten należy interpretować ostrożnie, ze względu na bardzo szeroki zakres przedziału ufności (95% CI: 0,51; 1,95).

Tab. 11. Analiza różnic w przeżyciu wolnym od progresji w grupie pacjentów PD-L1 CPS \geq 10 [KEYNOTE-355].

Parametry		n	Mediana (miesiące)		HR (95% CI)
			Pembrolizumab + ChT	Placebo + ChT	
Wiek w latach	<65	257	9,5	5,5	0,63 (0,46; 0,87)
	\geq 65	66	10,7	7,6	0,67 (0,37; 1,23)
Region geograficzny	Północna Ameryka- Europa- Australia i Nowa Zelandia	212	9,6	5,7	0,69 (0,49; 0,97)
	Azja	56	17,3	5,6	0,45 (0,22; 0,91)
	Reszta świata	55	7,6	6,2	0,65 (0,40; 1,55)
ECOG	0	196	9,8	7,5	0,74 (0,51; 1,07)
	1	127	7,6	3,9	0,50 (0,33; 0,78)
Chemioterapia w trakcie badania	Nab-paklitaksel	99	9,9	5,5	0,57 (0,34; 0,95)
	Paklitaksel	44	9,6	3,6	0,33 (0,14; 0,76)
	Gemcytabina- karboplatyna	180	8,0	7,2	0,77 (0,53; 1,11)
Poprzednia chemioterapia tej samej klasy	Tak	65	7,5	5,4	0,60 (0,32; 1,15)
	Nie	258	9,9	5,7	0,66 (0,48; 0,90)
Wcześniejsza chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa	Tak	193	7,9	5,7	0,78 (0,55; 1,12)
	Nie	130	11,0	5,4	0,47 (0,30; 0,74)
Okres wolny od choroby	Przerzuty <i>de novo</i>	103	9,7	5,3	0,48 (0,29; 0,79)
	<12 miesięcy	66	7,5	7,2	1,00 (0,51; 1,95)
	\geq 12 miesięcy	153	9,9	6,6	0,64 (0,43; 0,95)
Liczba miejsc przerzutów	<3	184	11,8	9,0	0,68 (0,46; 1,00)
	\geq 3	138	7,6	4,5	0,52 (0,34; 0,78)
Całkowicie		323	9,7	5,6	0,65 (0,49; 0,86)

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); HR - ryzyko względne (ang. hazard ratio); ChT - chemioterapia.

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Zidentyfikowano dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Keytruda®, pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 12) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Keytruda® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 12. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 15.01.2022) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1413
Choroby serca	1145
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	54
Choroby ucha i błędnika	74
Choroby endokrynologiczne	2430
Choroby oka	571
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3574
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	5487
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1978
Choroby układu odpornościowego	632
Infekcje i choroby pasożytnicze	2245
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3313
Odchylenia w parametrach badań	2387
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1714
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1797
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4561
Choroby układu nerwowego	2227
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	7
Kwestie związane z produktem	22
Choroby psychiczne	523

Choroby nerek i układu moczowego	1407
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	97
Choroby układu rozrodczego i piersi	4470
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2886
Zaburzenia społeczne	50
Procedury chirurgiczne i medyczne	349
Choroby naczyniowe	704
ŁĄCZNIE	22378

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Keytruda®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 13.).

Tab. 13. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.01.2022) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1769
Choroby serca	1406
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	54
Choroby ucha i błędnika	147
Choroby endokrynologiczne	2294
Choroby oka	790
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5480
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	9972
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1851
Choroby układu odpornościowego	873
Infekcje i choroby pasożytnicze	3020
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6580
Odchylenia w parametrach badań	3543
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2438
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2906
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5670
Choroby układu nerwowego	3260
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	9

Kwestie związane z produktem	80
Choroby psychiczne	1012
Choroby nerek i układu moczowego	1606
Choroby układu rozrodczego i piersi	162
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5418
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4255
Zaburzenia społeczne	120
Procedury chirurgiczne i medyczne	701
Choroby naczyniowe	1204

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, co jest spowodowane niedawną rejestracją tego leku przez EMA. Pierwsza rejestracja miała miejsce 17.07.2015 r., jednak 16.09.2021 r. wydała pozytywną opinię w sprawie poszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych o potrójnie ujemny rak piersi.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) i chemioterapii w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 w porównaniu z samą chemioterapią.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych.

Do dnia 07.04.2022, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu jedną pracę pełnotekstową opisującą kontrolowaną próbę kliniczną KEYNOTE-355 oraz abstrakt zawierający wyniki z kolejnych punktów końcowych z tego badania. Na etapie uzupełnień analizy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT dotyczące minimalnych wymagań, analizę uzupełniono o dane z publikacji Cortes 2022 dotyczącej badania KEYNOTE-355, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Nie zidentyfikowano także żadnej pracy opisującej efektywność praktyczną ani żadnego opracowania wtórnego.

Analiza ryzyka błędu systematycznego wykazała niskie ryzyko ogólnego wystąpienia błędu niezależnie od punktu końcowego.

Badanie KEYNOTE-355 zostało przeprowadzone z poprawnym zaślepieniem zarówno pacjentów jak i personelu badawczego oraz poprawnym przebiegiem procesu randomizacji. Nie stwierdzono odchyień od zaplanowanych interwencji. Dane wynikowe opublikowanych punktów końcowych odnosiły się do wszystkich randomizowanych uczestników badania. Metodę pomiaru wyników uznano za właściwą, nieróżniącą się pomiędzy badanymi grupami.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią spowodował znaczną i istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego w populacji PD-L1 z CPS ≥ 10 w porównaniu z placebo z chemioterapią, na co wskazuje mediana czasu OS, która była dłuższa o niemal połowę (23,0 vs. 16,1 miesiąca; HR=0,73; 95% CI: 0,55-0,95; p=0,0185). Podobnie rzecz ma się w przypadku przeżycia wolnego od progresji, gdzie mediana PFS w przypadku pembrolizumabu z chemioterapią była dłuższa o 4,1 miesiąca w porównaniu z placebo z chemioterapią (9,7 vs. 5,6 miesiąca; HR=0,65; 95% CI: 0,49-0,86; p=0,0012).

Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią był zgodny ze znanymi skutkami toksycznymi zarówno pembrolizumabu jak i chemioterapii. Z reguły częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu ≥ 3 nie zwiększała się w grupie z pembrolizumabem w porównaniu z placebo. Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o nasileniu ≥ 3 była wyższa w grupie z

pembrolizumabem w porównaniu z placebo (5,3% vs. 0%) głównie ze względu na ciężkie reakcje skórne (1,8%).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem jest brak randomizowanych badań oceniających wnioskowaną interwencję zgodnie z wnioskowanym programem lekowym tj. w skojarzeniu z chemioterapią opartą na paklitakselu lub skojarzeniu karboplatyny z gemcytabiną. Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu klinicznym KEYNOTE-355 znaczna większość pacjentów stosowała pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem bądź gemcytabiną + karboplatyną, tym samym dostępne są dowody naukowe wskazujące na skuteczność wnioskowanej interwencji. Innym ograniczeniem analizy jest brak opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, które są pomocne przy ocenie klinicznej wnioskowanego leku, co jest spowodowane stosunkowo niedawną datą rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Dotychczas opublikowane wyniki badania KEYNOTE-355 nie obejmują niektórych predefiniowanych punktów końcowych, takich jak wskaźnik wskaźniki jakości życia QLQ-C30 i QLQ-BR23. Choć stanowi to ograniczenie analizy, warto podkreślić istotność statystyczną osiągniętą przez kluczowe punkty końcowe w badaniu: OS, PFS, ORR, DOR. W każdym z przypadków zaobserwowano znaczącą przewagę pembrolizumabu nad komparatorem, co pozwala jednoznacznie wnioskować o skuteczności wnioskowanej technologii.

7.3 Siła dowodów

Wykonano przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane. Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej ani opracowań wtórnych. Agencje HTA dotychczas nie opublikowały raportów dotyczących leczenia pembrolizumabem. Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki badania zostały opublikowane stosunkowo niedawno.

Jedno pierwotne badanie RCT oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

Mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia siłę dowodów oceniono na umiarkowaną.

Ocenę siły dowodów oparto na punktach końcowych OS, PFS i ORR zgodnie ze skalą GRADE i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie KEYNOTE-355.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja mediana (95% CI); n/N	Komparator mediana (95% CI); n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Przeżycie całkowite											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)	HR=0,73 (95% CI: 0,55; 0,95)	Krytyczna (9)	
Przeżycie wolne od progresji choroby											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)	HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)	Krytyczna (8)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	116/220	42/103	OR=1,62 (95% CI: 1,01; 2,06) RD=11,95 (95% CI: 0,39; 23,51)	Krytyczna (7)	

8 Wnioski

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Jest to pierwsza immunoterapia skierowana do pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, a wyniki świadczące o korzyściach jakie niesie ze sobą stosowanie leku Keytruda dowodzą, że finansowanie tej technologii pozwoliłoby odpowiedzieć na silną niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym obszarze.

W wyniku przeszukiwania baz danych włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 pracę pełnotekstową i 1 abstrakt z wynikami punktów końcowych, dotyczące badania KEYNOTE-355 (Cortes 2020). Na etapie uzupełnień analizy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT dotyczące minimalnych wymagań, analizę uzupełniono o dane z publikacji Cortes 2022 dotyczącej badania KEYNOTE-355, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Wyniki końcowej analizy badania KEYNOTE-355 ukazują, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (nab-paklitaksel, paklitaksel, gemcytabina+karboplatyna) wykazało statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z leczeniem placebo i chemioterapią (wzrost mediany OS prawie o połowę) u pacjentów z przerzutami potrójnie ujemnego raka piersi, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Ponadto u tych pacjentów przeżycie wolne od progresji (PFS) uległo znacznej poprawie po zastosowaniu pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo z chemioterapią (wzrost PFS prawie dwukrotnie). Nie zidentyfikowano żadnych nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer[MeSH Terms]	323,948
#2	Breast Cancer*[Text Word]	315,004
#3	Cancer, Breast[Text Word]	2,493
#4	Breast Neoplasm*[Text Word]	324,950
#5	Neoplasm, Breast[Text Word]	17
#6	Breast Tumor*[Text Word]	22,030
#7	Tumor, Breast[Text Word]	294
#8	Mammary Cancer*[Text Word]	3,595
#9	Cancer, Mammary[Text Word]	65
#10	Malignant Neoplasm of Breast[Text Word]	8
#11	Breast Malignant Neoplasm*[Text Word]	7
#12	Malignant Tumor of Breast[Text Word]	4
#13	Breast Malignant Tumor*[Text Word]	38
#14	Cancer of Breast[Text Word]	111
#15	Cancer of the Breast[Text Word]	2,828
#16	Mammary Carcinoma, Human[Text Word]	3
#17	Carcinoma, Human Mammary[Text Word]	2,188
#18	Human Mammary Carcinoma*[Text Word]	816
#19	Human Mammary Neoplasm*[Text Word]	4
#20	Neoplasm, Human Mammary[Text Word]	5,126
#21	Mammary Neoplasm, Human[Text Word]	1
#22	Breast Carcinoma*[Text Word]	32,009
#23	Carcinoma, Breast[Text Word]	734
#24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	424,505
#25	pembrolizumab[Text Word]	7,015
#26	SCH-900475[Text Word]	2
#27	Keytruda[Text Word]	104
#28	MK-3475[Text Word]	54
#29	lambrolizumab[Text Word]	23
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	7,040
#31	#24 AND #30	208

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	14,397
#2	Breast Cancer	41,078
#3	Breast Neoplasm	5,577
#4	Breast Tumor	10,496
#5	Mammary Cancer	611
#6	Malignant Neoplasm of Breast	1,159
#7	Malignant Tumor of Breast	952
#8	Human Mammary Carcinoma	76
#9	Human Mammary Neoplasm	48
#10	Breast Carcinoma	4,431
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	42,322
#12	Pembrolizumab	2,266
#13	SCH-900475	5
#14	Keytruda	142
#15	MK-3475	386
#16	Lambrolizumab	11
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2,272
#18	#11 AND #17	181

Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer	721,718
#2	Pembrolizumab	27,383
#3	#1 AND #2	2,756
#4	Study types: randomized controlled trial i controlled study	665

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer[MeSH Terms]	323,948
#2	Breast Cancer*[Text Word]	315,004
#3	Cancer, Breast[Text Word]	2,493

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	Breast Neoplasm*[Text Word]	324,950
#5	Neoplasm, Breast[Text Word]	17
#6	Breast Tumor*[Text Word]	22,030
#7	Tumor, Breast[Text Word]	294
#8	Mammary Cancer*[Text Word]	3,595
#9	Cancer, Mammary[Text Word]	65
#10	Malignant Neoplasm of Breast[Text Word]	8
#11	Breast Malignant Neoplasm*[Text Word]	7
#12	Malignant Tumor of Breast[Text Word]	4
#13	Breast Malignant Tumor*[Text Word]	38
#14	Cancer of Breast[Text Word]	111
#15	Cancer of the Breast[Text Word]	2,828
#16	Mammary Carcinoma, Human[Text Word]	3
#17	Carcinoma, Human Mammary[Text Word]	2,188
#18	Human Mammary Carcinoma*[Text Word]	816
#19	Human Mammary Neoplasm*[Text Word]	4
#20	Neoplasm, Human Mammary[Text Word]	5,126
#21	Mammary Neoplasm, Human[Text Word]	1
#22	Breast Carcinoma*[Text Word]	32,009
#23	Carcinoma, Breast[Text Word]	734
#24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	424,505
#25	pembrolizumab[Text Word]	7,015
#26	SCH-900475[Text Word]	2
#27	Keytruda[Text Word]	104
#28	MK-3475[Text Word]	54
#29	lambrolizumab[Text Word]	23
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	7,040
#31	#24 AND #30	208

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	14,397
#2	Breast Cancer	41,078
#3	Breast Neoplasm	5,577
#4	Breast Tumor	10,496
#5	Mammary Cancer	611
#6	Malignant Neoplasm of Breast	1,159
#7	Malignant Tumor of Breast	952

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Human Mammary Carcinoma	76
#9	Human Mammary Neoplasm	48
#10	Breast Carcinoma	4,431
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	42,322
#12	Pembrolizumab	2,266
#13	SCH-900475	5
#14	Keytruda	142
#15	MK-3475	386
#16	Lambrolizumab	11
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2,272
#18	#11 AND #17	181

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer	721,718
#2	Pembrolizumab	27,383
#3	#1 AND #2	2,756
#4	Study types: randomized controlled trial i controlled study	665

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 21. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer[MeSH Terms]	323,948
#2	Breast Cancer*[Text Word]	315,004
#3	Cancer, Breast[Text Word]	2,493
#4	Breast Neoplasm*[Text Word]	324,950
#5	Neoplasm, Breast[Text Word]	17
#6	Breast Tumor*[Text Word]	22,030
#7	Tumor, Breast[Text Word]	294
#8	Mammary Cancer*[Text Word]	3,595
#9	Cancer, Mammary[Text Word]	65
#10	Malignant Neoplasm of Breast[Text Word]	8
#11	Breast Malignant Neoplasm*[Text Word]	7
#12	Malignant Tumor of Breast[Text Word]	4
#13	Breast Malignant Tumor*[Text Word]	38

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Cancer of Breast[Text Word]	111
#15	Cancer of the Breast[Text Word]	2,828
#16	Mammary Carcinoma, Human[Text Word]	3
#17	Carcinoma, Human Mammary[Text Word]	2,188
#18	Human Mammary Carcinoma*[Text Word]	816
#19	Human Mammary Neoplasm*[Text Word]	4
#20	Neoplasm, Human Mammary[Text Word]	5,126
#21	Mammary Neoplasm, Human[Text Word]	1
#22	Breast Carcinoma*[Text Word]	32,009
#23	Carcinoma, Breast[Text Word]	734
#24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	424,505
#25	pembrolizumab[Text Word]	7,015
#26	SCH-900475[Text Word]	2
#27	Keytruda[Text Word]	104
#28	MK-3475[Text Word]	54
#29	lambrolizumab[Text Word]	23
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	7,040
#31	#24 AND #30	208

Tab. 22. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	14,397
#2	Breast Cancer	41,078
#3	Breast Neoplasm	5,577
#4	Breast Tumor	10,496
#5	Mammary Cancer	611
#6	Malignant Neoplasm of Breast	1,159
#7	Malignant Tumor of Breast	952
#8	Human Mammary Carcinoma	76
#9	Human Mammary Neoplasm	48
#10	Breast Carcinoma	4,431
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	42,322
#12	Pembrolizumab	2,266
#13	SCH-900475	5
#14	Keytruda	142
#15	MK-3475	386
#16	Lambrolizumab	11

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2,272
#18	#11 AND #17	181

Tab. 23. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 07.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer	721,718
#2	Pembrolizumab	27,383
#3	#1 AND #2	2,756
#4	Study types: randomized controlled trial i controlled study	665

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 24. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
KEYNOTE-355	Cortes 2020	Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Holgado E., Iwata H., Masuda N., Otero M.T., Gokmen E., Loi S., Guo Z., Zhao J., Aktan G., Karantza V., Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double blind, phase 3 clinical trial. <i>Lancet</i> . 2020; 396(10265): 1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.	Skuteczność i bezpieczeństwo
KEYNOTE-355	Cortes 2021a	Cortés, J., Rugo, H.S., Cescon, D.W., Im, S., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Perez-García, J., Iwata, H., Masuda, N., Torregroza Otero, M., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhou, X., Karantza, V., Pan, W., Schmid, P. "LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC." <i>Annals of Oncology</i> 2021 (32): S1289-S1290. doi: 10.1016/annonc/annonc741	Abstrakt z danymi do punktów końcowych (dane z abstraktu zastąpiono przez dane z publikacji opublikowanej po dacie złożenia wniosku - publikacja Cortes 2022)
KEYNOTE-355	Cortes 2022	Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-Garcia J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantza V, Pan W, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Jul 21;387(3):217-226.	Skuteczność i bezpieczeństwo (publikacja dodana na etapie uzupełniania analiz w odpowiedzi na pisma AOTMiT dt. wymagań minimalnych

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 25. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
KEYNOTE-355	Cortes 2022a	Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Perez-Garcia J., Iwata H., Masuda N., Otero M.T., Gokmen E., Loi S., Guo Z., Zhou X., Karantza V., Pan W., Schmid P. Final results of KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. <i>Cancer Research</i> (2022) 82:4 SUPPL.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji
KEYNOTE-355	Cortes 2021b	Cortes, J., Rugo, H. S., Guo, Z., Karantza, V., & Schmid, P. (2021). Pembrolizumab plus chemotherapy in triple-negative breast cancer - Authors' reply. <i>The Lancet</i> , 398(10294), 24-25. doi:10.1016/s0140-6736(21)00374-3	Komentarz autorów odnoszący się do liczby pacjentów otrzymujących poszczególne chemioterapie
KEYNOTE-355	Cortes 2017a	Cortes Castan, J., Guo, Z., Karantza, V., Aktan, G. (2017). KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo for previously untreated, locally recurrent, inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). <i>Annals of Oncology</i> , 28(suppl_10). doi:10.1093/annonc/mdx656	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji
KEYNOTE-355	Cortes 2020a	Cortes, J., et al. (2020). "KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38(15).	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji
KEYNOTE-355	Cortes 2017b	Cortes, J., et al. (2017). "KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for previously untreated, locally recurrent, inoperable or metastatic triplenegative breast cancer (mTNBC)." <i>Cancer Research</i> 77(13).	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji
KEYNOTE-355	Cortes 2018	Cortés, J., et al. (2018). "KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (PBO) + chemo for previously untreated, locally recurrent, inoperable or metastatic triplenegative breast cancer (mTNBC)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36(5).	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji
KEYNOTE-355	Yusof 2020	Yusof, M. M., et al. (2020). "430 Phase III KEYNOTE-355 study of pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) + chemotherapy (chemo) for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results for patients (Pts) enrolled in Asia." <i>Annals of Oncology</i> 31: S1257.	Abstrakt z danymi dla populacji z Azji
KEYNOTE-355	Cortes 2017c	Cortes Castan, J., et al. (2017). "KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab (pembro) 1 chemotherapy (chemo) vs placebo (PBO) 1 chemo for previously untreated, locally recurrent, inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)." <i>Annals of Oncology</i> 28: v72.	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji
KEYNOTE-355	Rugo 2021	Rugo, H. S., et al. (2021). "Additional efficacy endpoints from the phase 3 KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line therapy for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer." <i>Cancer Research</i> 81(4 SUPPL).	Abstrakt z danymi powielającymi się w głównej publikacji

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 26. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02819518	KEYNOTE-355	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Brak	Cortes, J., et al. (2020). „Pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial”	Aktywny, nie rekrutujący

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 27. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
3475-355	KEYNOTE-355	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Brak	Cortes, J., et al. (2020). „Pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial”	Aktywny, nie rekrutujący

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 28. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-355	<p>Dorośli powyżej 18 r.ż.</p> <p>Potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi zdefiniowany wg ASCO/CAP.</p> <p>Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa wg kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>Potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi oraz ekspresja PD-L1 za pomocą badania immunohistochemicznego z próbki guza z miejscowo nawracającego nieoperacyjnego lub przerzutowego, którego wcześniej nie leczono chemioterapią i którego nie można leczyć z zamiarem wyleczenia.</p> <p>Ukończone leczenie raka piersi w stadium I-III, jeśli było wskazane i minęło ≥ 6 miesięcy pomiędzy zakończeniem leczenia z zamiarem wyleczenia (np. data pierwotnej operacji guza piersi lub data podania ostatniej chemioterapii adiuwantowej) a pierwszym udokumentowanym miejscowym lub odległym nawrotem choroby.</p> <p>Leczenie (neo)adiuwantową antracykliną, jeśli pacjent otrzymał leczenie systemowe w warunkach (neo)adiuwantowych, chyba że antracyklina była przeciwwskazana lub nie została uznana za najlepszą opcję leczenia pacjenta w opinii lekarza prowadzącego.</p> <p>Przeprowadzona niedawno lub nowoprzeprowadzona biopsja rdzeniowa lub wycinkowa z miejscowo nawracającej nieoperacyjnej lub przerzutowej zmiany nowotworowej w celu centralnego określenia statusu TNBC i ekspresji PD-L1, chyba że istniało przeciwwskazanie ze względu na niedostępność miejsca i/lub obawy o bezpieczeństwo pacjenta.</p> <p>Stan sprawności pacjenta 0 lub 1 według skali ECOG w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni od randomizacji.</p> <p>Odpowiednia czynność narządów w ciągu 10 dni przez rozpoczęciem badania.</p> <p>Brak ciąży oraz nie karmienie piersią oraz wiek wykraczają poza wiek rozrodczy (WOCBP) lub są w wieku rozrodczym, ale stosują wysoko skuteczną metodę antykoncepcji lub powstrzymują się od stosunków heteroseksualnych w trakcie badania i przez czas niezbędny do wyplukania ostatniej dawki każdej interwencji oraz ma ujemny wynik testu ciążowego o wysokiej czułości ((mocz lub surowica) zgodnie z lokalnymi regulacjami) w ciągu 24 godzin (mocz) lub 72 godzin (surowica) przed podaniem pierwszej dawki interwencji.</p>	<p>Leczenie badanym lekiem w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.</p> <p>Poprzednia terapia skierowana przeciw PD-1, PD-L1, PD-L2 lub przeciw innemu receptorowi limfocytów T (np. cytotoksyczne białko 4 związane z limfocytami (CTLA-4), OX-40, CD137).</p> <p>Uczestnictwo w badaniach klinicznych pembrolizumabu firmy Merck (MK-3475)</p> <p>Brak powrotu do zdrowia po zdarzeniach niepożądanych spowodowanych wcześniej stosowaną terapią (np. do stopnia ≥ 1 lub do wartości wyjściowej).</p> <p>Neuropatia w stopniu ≥ 2.</p> <p>Czynna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (np. środkami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami immunosupresyjnymi).</p> <p>Rozpoznanie niedoboru odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatniego tygodnia.</p> <p>Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Uczestnicy z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że mają stabilne przerzuty do mózgu i nie otrzymali chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.</p> <p>Nowotwór złośliwy postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat.</p> <p>Wyjątkami są rak podstawnomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, który został poddany potencjalnie leczniczej terapii oraz rak szyjki macicy in situ.</p> <p>Historia niezakaźnego zapalenia płuc wymagająca glikokortykosteroidów lub trwające zapalenie płuc.</p> <p>Wirus niedoboru odporności.</p> <p>Aktywna lub przebyta śródmiąższowa choroba płuc.</p> <p>Historia czynnej gruźlicy.</p> <p>Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C.</p> <p>Historia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od randomizacji.</p> <p>Jakakolwiek aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Zaburzenia psychiczne lub uzależnienia, które zakłócałyby udział w badaniu.</p> <p>Ciąża lub karmienie piersią lub planowana ciąża w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej przez 120 dni (lub dłużej zgodnie z lokalnymi wytycznymi danej instytucji) po ostatniej dawce badanego leku.</p> <p>Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed randomizacją.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Pacjenci płci męskiej są dopuszczeni do badania, jeśli wyrażą zgodę na powstrzymanie się od dawstwa nasienia w okresie interwencji i przez czas niezbędny do wytlukania ostatniej dawki każdej interwencji oraz powstrzymają się od stosunku heteroseksualnego lub wyrażą zgodę na stosowanie antykoncepcji, chyba że jest potwierdzona azoospermia.</p>	<p>Historia nadwrażliwości lub alergii na pembrolizumab lub którykolwiek z jego składników i/lub na którykolwiek lek chemioterapeutyczny (nab-paklitaksel, paklitaksel, gemcytabina lub karboplatyny) i którykolwiek z ich składników.</p> <p>Przyjmowanie jakichkolwiek leków zabronionych do stosowania w połączeniu z chemioterapią, zgodnie z opisem na etykietach odpowiednich produktów lekowych, chyba że przyjmowanie leku zostało przerwane w ciągu 7 dni przed randomizacją.</p>

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 29. Wyjściowe dane demograficzne badania KEYNOTE-355.

Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]				Status menopauzy [n (%)]			Okres wolny od choroby [n (%)]				Status choroby [n (%)]			
		0	1	2	B.d.	Premenopauza	Postmenopauza	B.d.	Przerzuty de novo	<12 miesięcy	≥12 miesięcy	B.d.	Nowo zdiagnozowana z przerzutami	Nawracająca z przerzutami	Lokalnie nawracająca, nieoperacyjna	B.d.
PD-L1 CPS ≥ 10 pembro+chemo (220)	52 (44-62)	134 (61%)	86 (39%)	0	0	74 (34%)	146 (66%)	0	68 (31%)	49 (22%)	102 (46%)	1 (<1%)	68 (31%)	144 (65%)	7 (3%)	1 (<1%)
PD-L1 CPS ≥ 10 placebo+chemo (103)	55 (43-63)	62 (60%)	41 (40%)	0	0	34 (33%)	69 (67%)	0	35 (34%)	17 (17%)	51 (50%)	0	35 (34%)	62 (60%)	6 (6%)	0

b.d. - brak danych

Tab. 30. Wyjściowe dane demograficzne badania KEYNOTE-355 c.d.

Grupa badana (n)	Liczba miejsc przerzutów [n (%)]			Miejsce choroby przerzutowej [n (%)]								
	0-2	≥3	Brak danych	Jakiegolwiek	Kości	Mózg	Piersi	Ściana klatki piersiowej	Wątroba	Płuco	Węzły chłonne	Inne
PD-L1 CPS ≥ 10 pembro+chemo (220)	122 (55%)	97 (44%)	1 (<1%)	212 (96%)	52 (24%)	5 (2%)	17 (8%)	56 (25%)	62 (28%)	120 (55%)	169 (77%)	46 (21%)

PD-L1 CPS \geq 10 placebo+chemo (103)	62 (60%)	41 (40%)	0	97 (94%)	22 (21%)	6 (6%)	7 (7%)	15 (15%)	32 (31%)	55 (53%)	79 (77%)	17 (17%)
---	----------	----------	---	----------	----------	--------	--------	----------	----------	----------	----------	----------

Tab. 31. Wyjściowe dane demograficzne badanie KEYNOTE-355 c.d.

Grupa badana (n)	Chemioterapia w badaniu [n (%)]			Wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadiuwantową lub adiuwantową tej samej klasy [n (%)]		Wcześniejsza chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa [n (%)]					
	Nab-paklitaxel	Paklitaxel	Gemcytabina + karboplatyna	Tak	Nie	Tak (ogółem)	Taksany	Platyna	Antracykliny	Inna	Nie
PD-L1 CPS \geq 10 pembro+chemo (220)	63 (29%)	33 (15%)	124 (56%)	46 (21%)	174 (79%)	131 (60%)	107 (49%)	13 (6%)	115 (52%)	118 (54%)	89 (40%)
PD-L1 CPS \geq 10 placebo+chemo (103)	36 (35%)	11 (11%)	56 (54%)	19 (18%)	84 (82%)	62 (60%)	50 (49%)	6 (6%)	50 (49%)	55 (53%)	41 (40%)

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 32. Przyczyny nieukończenia badania KEYNOTE-355.

Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]					
						Progresja lub nawrót choroby	Decyzja lekarza	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Pełna odpowiedź	Zgon
PD-L1 CPS \geq 10 pembro+chemo (220)	220	219	220	219	190	146	7	20	14	3	-
PD-L1 CPS \geq 10 placebo+chemo (103)	103	103	103	103	95	82	3	5	4	1	-

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 33. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
OS	Oceniane na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przez centralnego ośrodek obrazowania u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT do 45 miesięcy. Do oszacowania wykorzystano nieparametryczną metodę Kaplana-Meiera (brak wykresów w opracowaniu).
PFS	Oceniane na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przez centralnego dostawcę obrazowania u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT do 45 miesięcy. Do oszacowania wykorzystano nieparametryczną metodę Kaplana-Meiera.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
ORR	Oceniane na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przez centralnego dostawcę obrazowania u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT do 45 miesięcy.
DOR	Oceniane na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przez centralnego dostawcę obrazowania u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT do 45 miesięcy. Do oszacowania wykorzystano nieparametryczną metodę Kaplana-Meiera.
DCR	Oceniane na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przez centralnego dostawcę obrazowania u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT do 45 miesięcy. Brak danych.
Jakość życia	
EORTC QLQ-C30	Zmiana od początku do zakończenia badania (do 45 miesięcy) oceniana u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT. Brak danych.
EORTC QLQ-BR23	Zmiana od początku do zakończenia badania (do 45 miesięcy) oceniana u pacjentów z CPS \geq 10, CPS \geq 1 oraz ITT. Brak danych.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 34. Metodyka badań.

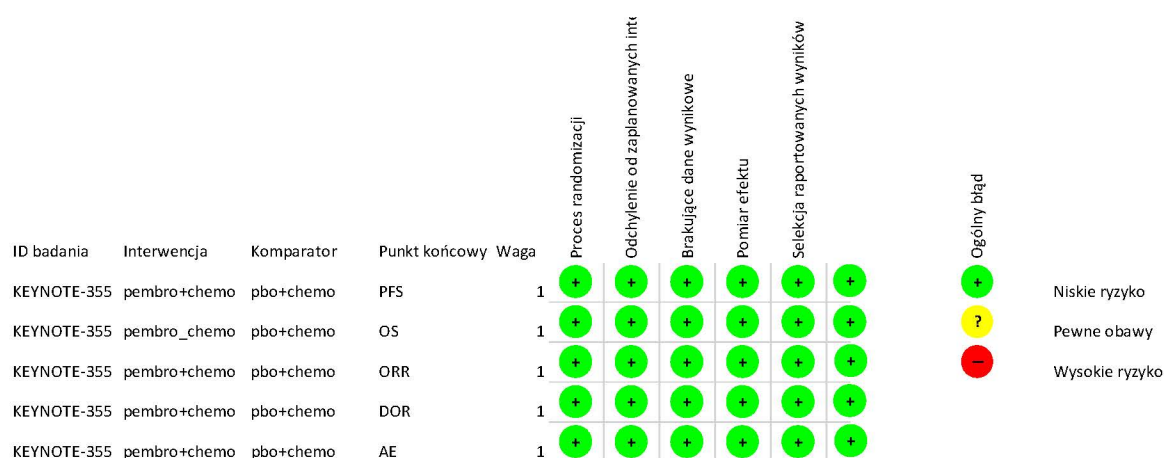
Badanie	KEYNOTE-355
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy
Procedura przypisania osób badanych do technologii	Centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej ze zintegrowanym systemem Web-Response
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	209 ośrodków w 29 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	847/847/843
Czas obserwacji	Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 25,9 miesięcy (22,8-29,9) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 26,3 miesięcy (22,7-29,7) w grupie placebo z chemioterapią w drugiej analizie tymczasowej.
Populacja	Pacjentki z przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi.
Porównywane interwencje	I część: Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie w połączeniu z jedną z trzech opcji chemioterapii (nab-paklitaksel 100 mg/m ² w dzień 1, 8 i 15 co 28 dni, paklitaksel 90 mg/m ² w dzień 1, 8, 15 co 28 dni lub gemcytabina 1000 mg/m ² z karboplatiną (powierzchnia pod krzywą 2 mg/m ²) w dzień 1 i 8 co 21 dni. II część: Pembrolizumab 200 mg lub placebo (sól fizjologiczna) z chemioterapią (nab-paklitaksel 100 mg/m ² w dzień 1, 8 i 15 co 28 dni, paklitaksel 90 mg/m ² w dzień 1, 8, 15 co 28 dni lub gemcytabina 1000 mg/m ² z karboplatiną (powierzchnia pod krzywą 2 mg/m ²) w dzień 1 i 8 co 21 dni - zależnie od decyzji prowadzącego) do 35 dawek (wyłącznie pembrolizumab lub placebo; chemioterapia kontynuowana zależnie od prowadzącego) lub do momentu przerwania badania.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	Superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

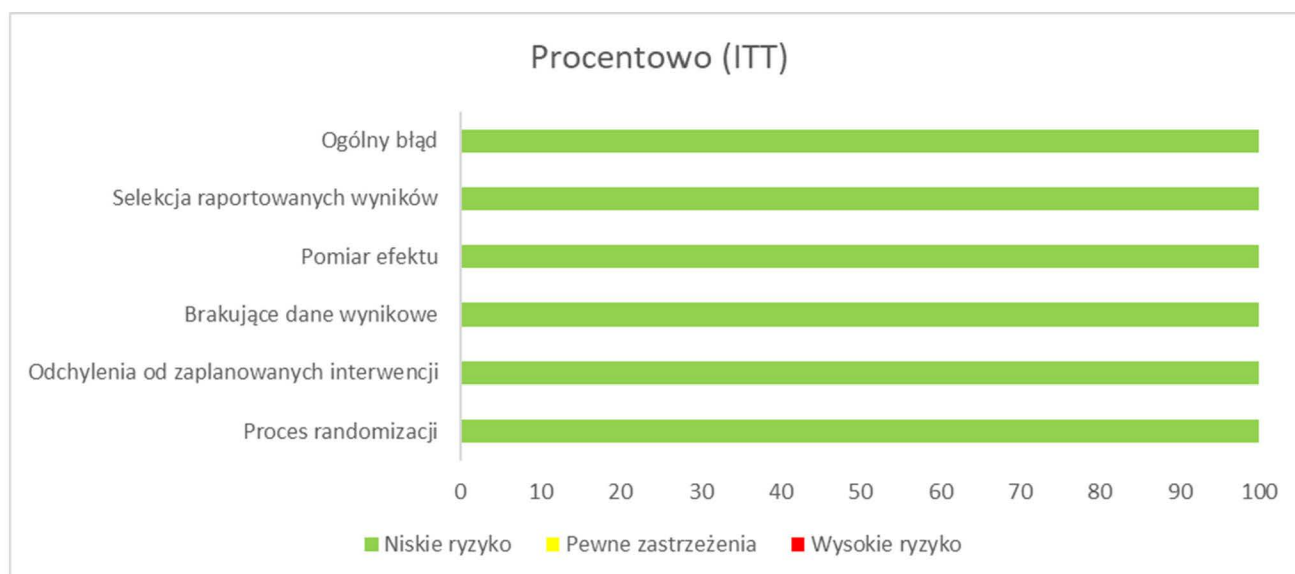
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 4. i Rys. 5. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - punkty końcowe badania KEYNOTE-355.



Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - punkty końcowe badania KEYNOTE-355.



Poniżej przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-355	NISKIE*	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE

* Centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej ze zintegrowanym systemem Web-Response

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 36. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 37. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2022 r.

EMA

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i(lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u

pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg m.c./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg m.c./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg m.c./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg m.c./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia

≥2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg m.c./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub objawowego zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥3. lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥3. do czasu regresji do stopnia ≤1. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów. W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym

zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia $\leq 1.$, lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy. U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozptywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu i zapalenie rdzenia kręgowego. W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia $\leq 1.$, a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3. lub 4., zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

FDA

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:

Należy wstrzymać zastosowanie produktu w przypadku umiarkowanego i trwale przerwać w przypadku ciężkiego, zagrażającego życiu lub nawracającego umiarkowanego zapalenia płuc.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:

Należy wstrzymać zastosowanie produktu w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego i trwale przerwać w przypadku zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (KEYTRUDA) i hepatotoksyczność (KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym):

Należy monitorować zmiany czynności wątroby. W oparciu o nasilenie podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych należy wstrzymać lub odstawić KEYTRUDA, aktywny lub KEYTRUDA i aktywny. Należy rozważyć terapię kortykosteroidami.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym:

Niewydolność nadnerczy:

Należy wstrzymać stosowanie produktu w przypadku umiarkowanej i wstrzymać lub na stałe przerwać w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu niewydolności nadnerczy.

Zapalenie przysadki:

Należy wstrzymać zastosowanie produktu w przypadku umiarkowanego i wstrzymać lub na stałe przerwać w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu zapalenia przysadki.

Zaburzenia tarczycy:

Należy obserwować zmiany w czynności tarczycy. Wstrzymać lub trwale przerwać w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu nadczynności tarczycy.

Cukrzyca typu 1:

Należy monitorować pod kątem hiperglikemii. Należy przerwać stosowanie KEYTRUDA w przypadku ciężkiej hiperglikemii.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:

Należy obserwować zmiany w czynności nerek. Należy wstrzymać stosowanie produktu w przypadku umiarkowanego i trwale odstawić w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu zapalenia nerek.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN):

Zastosowanie produktu należy wstrzymać w przypadku poważnych i trwale przerwać w przypadku zagrażających życiu reakcji skórnych.

Inne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym:

U biorców przeszczepów narządów należy rozważyć korzyść z leczenia produktem KEYTRUDA w porównaniu z ryzykiem możliwego odrzucenia narządu.

Reakcje związane z infuzją:

Należy przerwać infuzję i na stałe odstawić KEYTRUDA w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją.

Powikłania allogenicznego HSCT:

Allogeniczny HSCT po leczeniu produktem KEYTRUDA:

Należy prowadzić monitorowanie w kierunku choroby zarostowej żył wątrobowych, stopnia 3-4 z ostrą GVHD, w tym nadostrej GVHD, zespołu gorączkowego wymagającego stosowania steroidów i innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Raportowano śmiertelność związaną z przeszczepami.

Allogeniczny HSCT przed leczeniem produktem KEYTRUDA:

U pacjentów z allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć korzyści z leczenia produktem KEYTRUDA w porównaniu z ryzykiem GVHD.

Szpiczak mnogim:

Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim przy użyciu skojarzonego przeciwciała blokującego PD-1 lub PD-L1 z analogiem talidomidu i deksametazonem nie jest zalecane poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

Toksyczność dla zarodka i płodu:

Może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu i stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

MHRA

Raporty dotyczące odrzucenia przeszczepów organów

Przypadki odrzucania przeszczepów narządów mięsaszowych, w tym przeszczepów nerek i rogówki, zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych inhibitorami receptora PD-1. Należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w stosunku do ryzyka możliwego odrzucenia przeszczepu u każdego pacjenta.

Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji planowano zaznaczać kolorem czerwonym, brak oznaczenia kolorystycznego miał oznaczać brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, natomiast kolorem szarym planowano zaznaczać wynik dla stabilizacji choroby, który zyskał poziom istotności statystycznej, jednak trudno jest wnioskować jednoznacznie na temat jego korzyści (stabilizacja wiąże się z brakiem progresji, ale też brakiem odpowiedzi).

Tab. 38. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia u pacjentów PD-L1 z CPS \geq 10.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
OS	220	23,0	19,0; 26,3	103	16,1	12,6; 18,8	0,73 (0,55; 0,95)	0,0185
PFS	220	9,7	7,6; 11,3	103	5,6	5,3; 7,5	0,66 (0,50; 0,88)	0,0018

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

Tab. 39. Odsetek obiektywnych odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia u pacjentów PD-L1 z CPS \geq 10.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)	Różnica efektu	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		Różnica % (95% CI)	Wartość p
ORR	116/220 (52,7%)	42/103 (40,8%)	1,62 (1,01; 2,06)	0,0460	11,95 (0,39; 23,51)	0,0427	8,37 (4,25; 254,93)	12,1 (0,4; 23,4)*	0,0213*

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba, pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

Tab. 40. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia u pacjentów PD-L1 z CPS \geq 10.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT		
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI

DOR	220	12,8	1,6+; 45,9+	103	7,3	1,5; 46,6+
-----	-----	------	-------------	-----	-----	------------

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

Tab. 41. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-355.

	Pembrolizumab + ChT n/N (%)		Placebo + ChT n/N (%)	
	Każdy stopień	Stopień ≥ 3	Każdy stopień	Stopień ≥ 3
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*				
Wszystkie	541/562 (96,3%)	383/562 (68,1%)	267/281 (95,0%)	188/281 (66,9%)
Anemia	275/562 (48,9%)	92/562 (16,4%)	129/281 (45,9%)	41/281 (14,6%)
Neutropenia	231/562 (41,1%)	167/562 (29,7%)	107/281 (38,1%)	84/281 (29,9%)
Mdłości	221/562 (39,3%)	9/562 (1,6%)	115/281 (40,9%)	4/281 (1,4%)
Łysienie	186/562 (33,1%)	5/562 (0,9%)	94/281 (33,5%)	3/281 (1,1%)
Zmęczenie	160/562 (28,5%)	16/562 (2,8%)	83/281 (29,5%)	7/281 (2,5%)
Spadek liczby neutrofilii	125/562 (22,2%)	98/562 (17,4%)	74/281 (26,3%)	57/281 (20,3%)
Wzrost ALT	115/562 (20,5%)	33/562 (5,9%)	46/281 (16,4%)	13/281 (4,6%)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym				
Wszystkie	144/562 (25,6%)	29/562 (5,2%)	17/281 (6,0%)	0/281 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	87/562 (15,5%)	2/562 (0,4%)	9/281 (3,2%)	0/281 (0,0%)
Nadczynność tarczycy	27/562 (4,8%)	1/562 (0,2%)	3/281 (1,1%)	0/281 (0,0%)
Zapalenie płuc	14/562 (2,5%)	6/562 (1,1%)	0/281 (0,0%)	0/281 (0,0%)
Zapalenie jelita grubego	10/562 (1,8%)	2/562 (0,4%)	4/281 (1,4%)	0/281 (0,0%)
Silne reakcje skórne	10/562 (1,8%)	10/562 (1,8%)	1/281 (0,4%)	0/281 (0,0%)

ChT - chemioterapia.

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa (as-treated) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przypisani do grupy leczenia i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

*Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do zgonu u dwóch (<1%) pacjentów w grupie pembrolizumab-chemioterapia (jednego z powodu ostrego uszkodzenia nerek i jednego z powodu zapalenia płuc) i żadnego pacjenta w grupie placebo-chemioterapii.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].....	15
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].....	16
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].....	17
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - punkty końcowe badania KEYNOTE-355.....	51
Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - punkty końcowe badania KEYNOTE-355.....	51

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	10
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	19
Tab. 6. Odsetek pacjentów osiągających całkowite przeżycie w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.	23
Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.	23
Tab. 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.....	24
Tab. 9. Czas trwania odpowiedzi w końcowej analizie badania KEYNOTE-355.....	24
Tab. 10. Bezpieczeństwo terapii.	25
Tab. 11. Analiza różnic w przeżyciu wolnym od progresji w grupie pacjentów PD-L1 CPS \geq 10 [KEYNOTE-355].	26
Tab. 12. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 15.01.2022) [<i>adrreports.eu</i>].....	27
Tab. 13. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.01.2022) [<i>vigiaccess.org</i>].....	28
Tab. 14. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie KEYNOTE-355.....	33
Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 07.04.2022 r.	35
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 07.04.2022 r.	36
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 07.04.2022 r.....	36
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 07.04.2022 r.	36
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 07.04.2022 r.	37
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 07.04.2022 r.	38
Tab. 21. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 07.04.2022 r.	38
Tab. 22. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 07.04.2022 r.	39
Tab. 23. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 07.04.2022 r.	40
Tab. 24. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	41

Tab. 25. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	42
Tab. 26. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	43
Tab. 27. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	43
Tab. 28. Kryteria włączenia i wykluczenia.	44
Tab. 29. Wyjściowe dane demograficzne badania KEYNOTE-355.	46
Tab. 30. Wyjściowe dane demograficzne badania KEYNOTE-355 c.d.	46
Tab. 31. Wyjściowe dane demograficzne badanie KEYNOTE-355 c.d.	47
Tab. 32. Przyczyny nieukończenia badania KEYNOTE-355.	48
Tab. 33. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	49
Tab. 34. Metodyka badań.	50
Tab. 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	52
Tab. 36. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	53
Tab. 37. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	53
Tab. 38. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia u pacjentów PD-L1 z CPS \geq 10.	60
Tab. 39. Odsetek obiektywnych odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia u pacjentów PD-L1 z CPS \geq 10.	60
Tab. 40. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia u pacjentów PD-L1 z CPS \geq 10.	60
Tab. 41. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-355.	61

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>
- KEYNOTE-355 (Cortes 2020)** Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Holgado E., Iwata H., Masuda N., Otero M.T., Gokmen E., Loi S., Guo Z., Zhao J., Aktan G., Karantza V., Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020; 396(10265): 1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
- Cortes 2021a** Cortés, J., Rugo, H.S., Cescon, D.W., Im, S., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Perez-García, J., Iwata, H., Masuda, N., Torregroza Otero, M., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhou, X., Karantza, V., Pan, W., Schmid, P. "LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC." *Annals of Oncology* 2021 (32): S1289-S1290. doi: 10.1016/annonc/annonc741

